

Bei der Herstellung und Untersuchung obiger Verbindungen waren uns Frl. Dr. M. Hartai, Frl. cand. chem. J. Toth, Frl. cand. chem. A. Horváth, Frl. cand. chem. M. Horváth und Hr. stud. chem. Gy. Gál behilflich. Die Arbeit wurde von dem Országos Természettudományi Tanács (Ungarischer Landes-Ausschuß zur Förderung der Naturwissenschaftlichen Forschung) materiell unterstützt.

3. Alexander Müller und Peter Richter: Über den Abbau der Carbeniumsalze des Oxy-oxo-diisohomogenols *) (Bis-[propenylphenoläther], VII. Mitteil.**).

[Aus d. Organ.- u. Pharmazeut.-chem. Institut d. Universität Budapest.]
(Eingegangen am 29. Oktober 1943.)

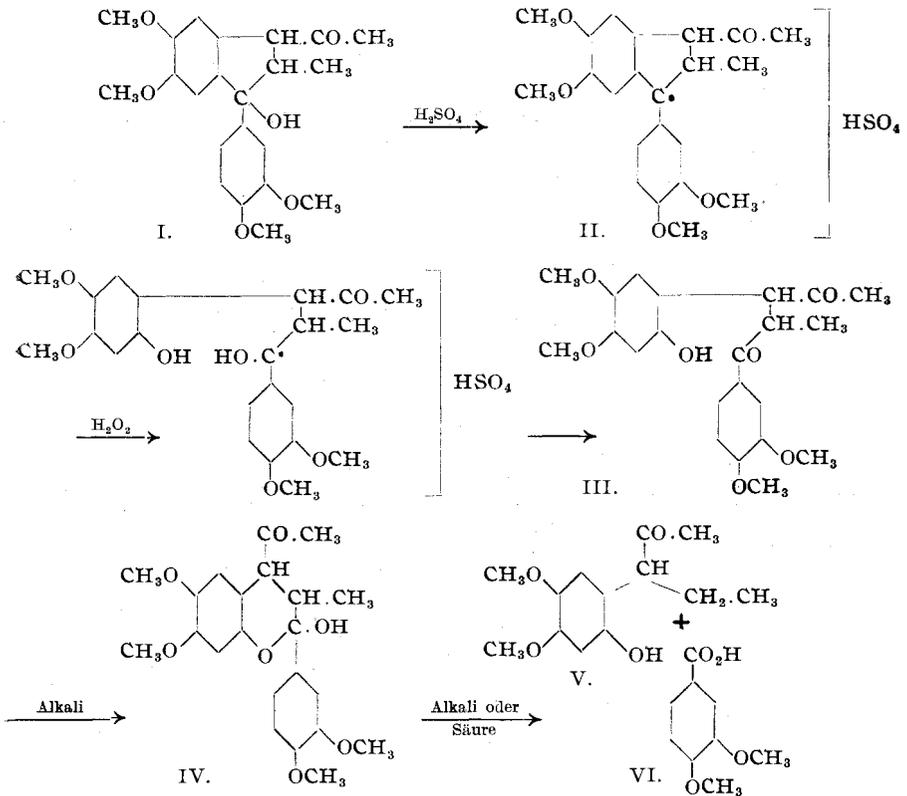
Die unlängst beschriebenen Mineralsäure-Abkömmlinge des 1-Oxy-3⁴-oxo-diisohomogenols, die wasserlöslichen 5.6-Dimethoxy-2-methyl-3-acetyl-1-[3.4-dimethoxy-phenyl]-hydrindenium-Salze (z. B. II)**), werden von Wasserstoffperoxyd in eigenartiger Weise oxydiert. Unter Aufnahme von 1 Atom Sauerstoff und gleichzeitiger Hydrolyse der Salzbindung entsteht ein farbloses Produkt, in welchem, neben der unversehrten Methylketon-Seitenkette, auch ein neuentstandenes, acylierbares phenolisches Hydroxyl nachweisbar ist. Die Oxydation scheint bei dem Carbenium-Kohlenstoff einzugreifen, da die Pseudobase, das Oxyoxodiisohomogenol selbst (I), von Wasserstoffperoxyd nicht verändert wird und für das Oxydationsprodukt besonders kennzeichnend ist, daß bei seiner Weiteroxydation, im Gegensatz zu den bisher bekannten Diisohomogenol-Abbauprodukten, keine Veratroylveratrumssäure oder 2.3.6.7-Tetramethoxy-anthrachinon isoliert werden kann. Das Wasserstoffperoxyd scheint demnach die Bindung zwischen dem Carbenium-Kohlenstoff und dem aromatischen Ring unter Aufspaltung des alicyclischen Ringes gelöst zu haben.

Das entstandene [α -Oxyveratryl- β -veratroyl-propyl]-methylketon (III) wird von Alkalien, unter Erhaltung der Methylketongruppe, zu einem Flavan-derivat (IV) isomerisiert. Letzteres ist nicht acylierbar und verhält sich Oxydationsmitteln gegenüber anders als das Isomere mit offener Kohlenstoffkette.

Sowohl die offene als auch die ringgeschlossene Form wird von konz. Mineralsäuren oder Alkalien gespalten. Aus dem sauren bzw. angesäuerten Reaktionsgemisch wurden Veratrumssäure (VI) und eine niedrigschmelzende, pikratbildende Verbindung isoliert. Letztere erwies sich als 5.6-Dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-cumaron (VII), welches anscheinend aus dem primär gebildeten [α -Oxyveratryl-propyl]-methylketon (V) durch Ringschluß und anschließender Wasserabspaltung hervorgeht. Ihre Struktur ergibt sich daraus, daß sie von Chromsäure zu 5.6-Dimethoxy-2-methyl-3-oxy-cumaron (VIIIa bzw. VIIIb) oxydiert wird, welches letzteres bei der katalytischen Hydrierung 1 Mol. Wasserstoff aufnimmt und Wasser abspaltend in pikratbildendes 5.6-Dimethoxy-2-methyl-cumaron (IX) übergeht.

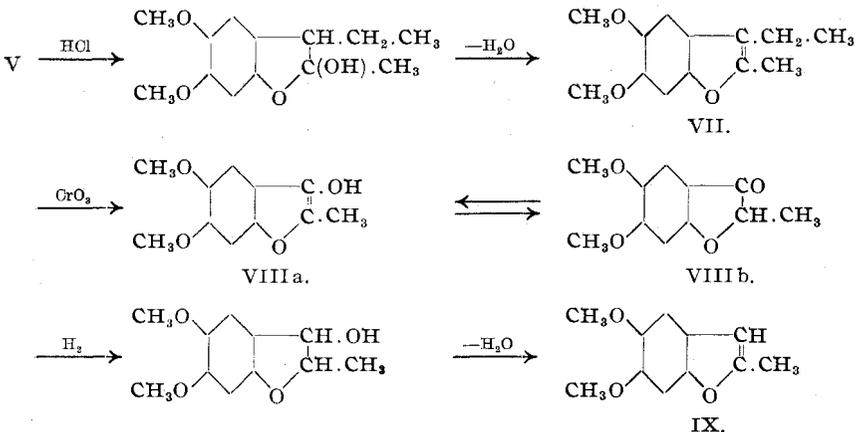
*) Hrn. Prof. Dr. Géza Zemplén zum 60. Geburtstag und 30-jährigen Professoren-jubiläum ergebenst gewidmet.

***) VI. Mitteil.: B. 76, 6 [1943].



Die Wasserstoffperoxyd-Oxydation der 1-Phenyl-hydrindeniumsalze beweist eindeutig, daß Kohlenstoffatom 1 das „ungesättigte“ Carbenium-Atom ist. Sie führt somit in die Reihe der Flavane, deren Gebiet, insbesondere das ihrer natürlichen Abkömmlinge, gegenwärtig von G. Zemplén und R. Bog-nár mit besonderem Erfolg bearbeitet wird.

Die Untersuchung wird weitergeführt.



Beschreibung der Versuche.

Oxydation des 5,6-Dimethoxy-2-methyl-3-acetyl-1-[3,4-dimethoxy-phenyl]-hydrindenium-sulfats mit Wasserstoffperoxyd.

4 g II**) werden in 25 ccm Wasser unter schwachem Erwärmen gelöst (nötigenfalls filtriert) und nach Zusatz von 4 ccm 33-proz. Wasserstoffperoxyd im Wasserbad etwa 30 Min. erwärmt. Das ausgefallene Öl wird von der überstehenden wäbr. Lösung dekantiert und in 4 ccm heißem Alkohol aufgenommen. Die ausgeschiedenen Krystalle des $[\alpha$ -Oxyveratryl- β -veratroyl-propyl]-methyl-ketons (III) werden nach 24 Stdn. abgesaugt und nach abermaligem Umlösen aus 4 ccm Alkohol als lange, farblose Büschel erhalten. Schmp. 129—130°. Ausb. 2 g. Aus den alkohol. Mutterlaugen krystallisiert nach längerem Stehenlassen das Flavanderivat IV (0.4 bis 0.7 g). Kurze, farblose Prismen (aus Alkohol). Schmp. 95—96°.

$[\alpha$ -Oxyveratryl- β -veratroyl-propyl]-methyl-keton (III).

Färblose Nadeln vom Schmp. 129—130°, Gewinnung s. o. Leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, ausgenommen Alkohol. Unlöslich in Wasser oder wäbr. Alkalien. Keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid.

$C_{23}H_{26}O_7$ (402.43). Ber. C 65.7, H 6.5. Gef. C 66.2, H 6.8.

Die Verbindung entfärbt verd. Bromlösung in Eisessig oder Chloroform und reduziert rasch in Aceton gelöstes Permanganat. In methylalkohol. Lösung entsteht auf Zusatz von wäbr. Natriumhyposulfit Jodoform. Im Hydrierungsversuch (Palladium-Tierkohle) wird kein Wasserstoff absorbiert. Die Oxydation mit Chromsäure oder Salpetersäure führt zu einem citronengelben Produkt vom Schmp. 177°.

Mit der gleichen Menge Phenylhydrazin in Alkohol erwärmt, scheiden sich beim Stehenlassen die schwerlöslichen, langen Nadeln des Phenylhydrazons des Flavanderivats IV in theoret. Ausb. aus. Schmp. und Misch-Schmp. 206—208°.

$C_{28}H_{32}O_6N_2$ (492.55). Ber. C 68.3, H 6.5, N 5.7. Gef. C 68.3, H 6.7, N 5.3.

Mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Acetonlösung erwärmt, bildete sie das Flavanderivat IV vom Schmp. und Misch-Schmp. 95—96°. Mit Benzoylchlorid oder *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridinlösung wurden keine definierten Derivate erhalten. Mit Essigsäureanhydrid entstand ein öliges Acetat.

Methansulfonat: Eine Lösung von 1 g $[\alpha$ -Oxyveratryl- β -veratroyl-propyl]-methyl-keton in 2 ccm Pyridin wird unter Kühlung mit 0.5 ccm Methansulfochlorid versetzt und nach 24 Stdn. in Wasser gegossen. Das ausgefallene und allmählich erstarrte Öl krystallisiert aus Essigester in dicken, farblosen Prismen vom Schmp. 152—153°. Lassaigne-Probe auf Schwefel positiv.

$C_{23}H_{26}O_8S$ (480.52). Ber. C 57.5, H 5.9. Gef. C 57.8, H 5.8.

2-Oxy-6,7,3',4'-tetramethoxy-3-methyl-4-acetyl-flavan (IV).

Gewinnung: a) Aus den ersten alkohol. Mutterlaugen der obigen Oxydation. b) 5 g $[\alpha$ -Oxyveratryl- β -veratroyl-propyl]-methyl-keton werden in 100 ccm 15-proz. wäbr. Natronlauge 5 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Das Gemisch wird zeitweise umgeschüttelt, stetiges Rühren ist zu vermeiden. Die Krystalle fließen zu einem farblosen Öl zusammen. Die überstehende Lösung wird nach Abkühlenlassen abgegossen und mit wenig Alkohol nachgespült. Das Produkt krystallisiert aus Alkohol in farblosen,

dicken Prismen vom Schmp. 95°. Ausb. 2.1 g. (In der alkal. Lösung Spuren von Veratrumsäure.)

$C_{11}H_{10}O_7$ (402.43). Ber. C 65.7, H 6.5. Gef. C 66.1, H 6.7.

Die Löslichkeitsverhältnisse sind ungefähr dieselben wie bei III, und auch einige Reaktionen sind die gleichen. So wird z. B. Brom in Eisessiglösung entfärbt, aber Wasserstoff in Hydrierungsversuchen nicht aufgenommen. Mit Natriumhypojodit entsteht in methylalkohol.-wäbr. Lösung Jodoform. Zum Unterschied von dem Propyl-methyl-keton III bleibt das Flavanderivat IV in Acetylierungs-, Methansulfonylierungs- und Methylierungsversuchen unverändert. Auch liefert die Oxydation mit wenig verd. Salpetersäure in Eisessig nur ölige Produkte neben etwa 20—25% Veratrumsäure.

Phenylhydrazon: Mit der gleichen Menge Phenylhydrazin in Alkohol erwärmt, entsteht augenblicklich ein farbloser Brei sehr schwerlöslicher Nadeln in fast theoret. Ausbeute. Schmp. 208—210°.

$C_{11}H_{11}O_4N_2$ (492.55). Ber. C 68.3, H 6.5, N 5.7. Gef. C 68.0, H 6.6, N 5.4.

Spaltung des [α -Oxyveratryl- β -veratroyl-propyl]-methylketons (III).

a) 5 g des Propyl-methyl-ketons III werden mit 100 ccm 15-proz. wäbr. Natronlauge 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der etwas trüben alkalischen Lösung können mit Chloroform nur Spuren eines Öls entzogen werden. Beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure entsteht ein reichlicher Niederschlag, der mit Chloroform herausgelöst wird. Beim Verdampfen der mit 10-proz. Soda-lösung ausgezogenen Chloroformlösung bleiben 2.55 g des 5.6-Dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-cumarons (VII) als bräunliches, leichtbewegliches Öl zurück (Schmp. des Pikrats 94—95°). Aus den Soda-Auszügen werden durch Ansäuern 1.6 g Veratrumsäure (VI) erhalten. Farblose Nadelchen aus Alkohol, Schmp. und Misch-Schmp. 178—179°.

$C_9H_{10}O_4$ (182.2). Ber. C 59.3, H 5.5. Gef. C 59.5, H 5.7.

b) 5 g des Propyl-methyl-ketons III werden in 50 ccm 2-n. Natrium-methylatlösung 12 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt, dann mit Wasser versetzt und angesäuert. Der Niederschlag wird wie oben aufgearbeitet. Erhalten: 2.4 g des Cumaronderivats VII und 2.0 g (85% d. Th.) an Veratrumsäure vom Schmp. und Misch-Schmp. 177—178°.

c) 5 g des Propyl-methyl-ketons III werden bei Raumtemp. in 20 ccm konz. Schwefelsäure aufgelöst. Nach 24 Stdn. wird die rotbraune Lösung in Eiswasser gegossen und das ausgefallene Produkt in der üblichen Weise zerlegt. Erhalten: 2.6 g des Cumaronderivats VII (Pikrat: Schmp. 94 bis 95°) und 1.95 g (82% d. Th.) Veratrumsäure (Schmp., Misch-Schmp. und Analyse).

Spaltung des Flavanderivats IV.

Die Spaltung des Flavanderivats mit Natriummethylat (Ansatz wie oben bei b)) ergibt das Cumaronderivat vom Schmp. 29—30° (Pikrat: Schmp. und Misch-Schmp. 93—94°) und Veratrumsäure (Schmp. und Misch-Schmp. 178°) in der gleichen Ausbeute wie bei dem Propyl-methylketon III.

Spaltung des Flavanderivat-Phenylhydrazons: 3.6 g Phenylhydrazon werden in 90 ccm 2-n. Natriummethylat im Wasserbad in etwa 45 Min. aufgelöst, dann mit 350 ccm Wasser verdünnt, mit verd. Schwefelsäure vorsichtig angesäuert und mit Chloroform ausgezogen. Das Ausschütteln der Chloroformlösung mit verd. Sodalösung ergab 0.9 g (75% d. Th.) Veratrumsäure vom Schmp. und Misch-Schmp. 178—179°, während in Chloroform ein nicht kristallisiert erhaltenes, braunes Öl zurückbleibt.

5.6-Dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-cumaron (VII).

Bei den obigen Spaltungen wird diese Verbindung als leichtbewegliches Öl erhalten, welches unter 0.02 Torr bei 150—160° farblos und ohne Zersetzung destilliert und, auf —20° abgekühlt, zu farblosen, blättrigen Krystallen erstarrt. Schmp. 29—30°. Das Umlösen aus Ligroin (unter Abkühlung in Kältegemisch) ist verlustreich. Die Verbindung ist in Wasser oder wäbr. Alkalien nicht, in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Brom wird in Chloroform oder Eisessig rasch aufgenommen.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220.26). Ber. C 70.9, H 7.3, OCH₃ 28.2.
Gef. „ 70.7, 70.9, „ 6.7, 7.0, „ 29.2.

Pikrat: Durch Versetzen des rohen oder des destillierten Cumaronderivats mit heißer, 6-proz. alkohol. Pikrinsäure. Violettbraune Büschel vom Schmp. 94—96°, die beim Umlösen aus wenig Alkohol zunächst unverändert wiedererscheinen, aber nach längerer Berührung mit der Mutterlauge, ohne Veränderung des Schmelzpunktes und der Zusammensetzung, in gelbbraune Nadelchen übergehen.

$C_{13}H_{16}O_3, C_6H_3O_7N_3$ (449.4). Ber. C 50.8, H 4.3, N 9.4, OCH₃ 13.8.
Gef. „ 51.1, „ 4.3, „ 9.7, „ 14.2.

3.0 g des Pikrats werden in 100 ccm Chloroform gelöst und mit 400 ccm 1-proz. Natronlauge durchgeschüttelt. Die mit Wasser ausgewaschene, farblose Chloroformlösung hinterläßt beim Eindampfen 1.4 g farbloses, in der Kältemischung erstarrendes Cumaronderivat VII (ber. 1.5 g).

3-Oxy-5.6-dimethoxy-2-methyl-cumaron (VIIIa oder VIIIb): Einer Lösung von 5 g 5.6-Dimethoxy-2-methyl-3-äthyl-cumaron (VII) in 10 ccm Eisessig werden 30 ccm einer 10-proz. wäbr. Chromsäurelösung zugetropft, wobei die Temp. des Gemisches 60° nicht überschreiten soll. Das rasch auskrystallisierte Oxydationsprodukt wird aus Alkohol in goldgelben Schuppen vom Schmp. 128—130° erhalten. Ausb. 2.2 g. Unlöslich in kaltem, löslich in heißem Wasser. Mit 40-proz. Natriumbisulfidlösung verrieben, entsteht eine klare, farblose Lösung, aus welcher die Verbindung durch Erwärmen mit verd. Säuren wiedergewonnen werden kann. In 5-proz. Natronlauge mit tiefbrauner Farbe löslich. Die alkohol. Lösung wird auf Zusatz von konz. Salzsäure smaragdgrün.

$C_{11}H_{12}O_4$ (208.21). Ber. C 63.5, H 5.8. Gef. C 63.2, H 6.3.

5.6-Dimethoxy-2-methyl-cumaron (IX): 630 mg 3-Oxy-5.6-dimethoxy-2-methyl-cumaron (VIII) nehmen bei der Hydrierung in 100 ccm Eisessig (Palladium-Tierkohle) innerhalb 20 Min. 72 ccm Wasserstoff auf (ber. 68 ccm). Die filtrierte Lösung hinterläßt beim Eindampfen ein blaßgelbes Öl, welches in Alkohol gelöst, auf vorsichtigen Zusatz von Wasser, langsam krystallisiert. Aus 60-proz. Alkohol schimmernde, farblose Schuppen vom Schmp. 95—96°. Ausb. 132 mg. Die Verbindung nimmt in Eisessiglösung Brom auf und gibt mit alkohol. Pikrinsäure ein in dunkelroten Nadeln krystallisierendes Pikrat.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192.21). Ber. C 68.7, H 6.3. Gef. C 68.9, H 6.2.

Bei den Versuchen war uns Hr. stud. chem. Gy. Gál behilflich. Die Analysen wurden von Hrn. Z. v. Rácz ausgeführt. Die Arbeit wurde von dem Országos Természettudományi Tanács (Ungarischer Landes-Ausschuß zur Förderung der Naturwissenschaftlichen Forschung) materiell unterstützt.